AUS DER MED. POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
Direktor: Prof. Dr. EGGER

Ueber die Innere Sekretion der Parotis.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LOUIS FRÉCHELIN
aus COLOMBIER.

EDITIONS „ALSATIA" ST-LOUIS
1929

AUS DER MED. POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
Direktor: Prof. Dr. EGGER

Ueber die Innere Sekretion der Parotis.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LOUIS FRÉCHELIN
aus COLOMBIER.

EDITIONS „ALSATIA" ST-LOUIS
1929

Genehmigt von der medizinischen Fakultät
auf Antrag des Herrn Professor Dr. A. Gigon.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die innere Sekretion der Parotis.

von Louis Fréchelin aus Colombier.

Von verschiedenen Autoren ist die Behauptung aufgestellt worden, dass die Speicheldrüsen neben ihrer gewöhnlichen Tätigkeit Speichel zu produzieren, auch eine innere Sekretion besitzen. Aber wenn diese Autoren in Bezug auf die innere Sekretion einig sind, so sind sie es weniger über die Erklärung ihrer Wirkung, ihre Meinungen sind manchmal ganz verschieden.

Auf die Anregung Herrn Professors Gigon haben wir das Thema wieder aufgenommen.

Bevor wir zur Besprechung unserer Resultate kommen, wollen wir einen kurzen Auszug geben von den Arbeiten, die diese Frage behandeln und die uns bekannt sind.

Als erste experimentelle Untersuchung können wir die Arbeit von Carl Fehr (1) aus dem Jahr 1862 angeben. Er hatte am Hunde alle Speicheldrüsen extirpiert und weder Verdauungsstörungen noch Pankreasvergrösserung beobachten können. Budge 1842 (2) bekam nach der Operation nur eine grosse Trockenheit der Mundschleimhaut, im übrigen keine krankhaften Erscheinungen bei den operierten Tieren.

Zwei italienische Autoren, de Rienzi und Reale (3) publizierten im Jahre 1890 eine Arbeit, worin sie zeigten, dass nach Extirpation der Speicheldrüsen und des Duodenums am Hunde eine Glycosurie eintrat. Sie glaubten darin eine spezifische Wirkung dieser Organe entdeckt zu haben, was scheinbar von Minkowsky (4) widerlegt wurde.

S. Seelig (5) findet nach experimenteller Ausschaltung der äusseren Sekretion (Ligatur der ductus Stenonis) eine dauernde, allerdings sehr schwache Erniedrigung des Blutzucker-Niveaus beim Kaninchen. Auf Grund dieser Feststellung wurde seit Januar 1928 durch Herrn Privat-Docent Dr. E. Gohrbandt Chir. Klinik

der Charité in Berlin) an Fällen von Diabetes mellitus die Unterbindung des Ductus stenonis durchgeführt. Ob diese Fälle günstig beeinflusst worden sind, ist noch nicht bekannt.

Nach der Extirpation beider Parotiden beim Hunde bemerkte Utimura (6) eine Abnahme des Blutzuckers, die, nach ihm auf eine Vergrösserung und Vermehrung der Langerhans'schen Inseln zurückzuführen ist, ferner eine Zunahme des Leberglykogens. Nach der Operation starben die Versuchstiere meistens innerhalb 1—3 Monaten. Nach der Extirpation beider Submaxillares bemerkte er eine Verminderung und Atrophie der Langerhans'schen Inseln und Abnahme der Leberglycogens.

Nach Wegnahme sämtlicher Parotiden und Submaxillares konnte er keine bedeutende Veränderungen der endokrinen Organe nachweisen.

In diesen drei Versuchsreihen gelang es ihm nie eine Glycosurie zu beobachten.

Nach ihm würde ein deutlicher innersekretorischer Autagonismus zwischen Submaxillaris und Parotis bestehen.

Pagliani (7) beobachtete am Kaninchen nach beidseitiger Extirpation der Parotis und Submaxillares eine starke Abmagerung des Tieres; der Tod erfolgte innerhalb von 10—20 Tagen.

Die Arbeit, die am ausführlichsten diese Frage zu behandeln scheint, ist diejenige von Goljanitzki (8). Er hat seine Versuche am Kaninchen in sechs Gruppen eingeteilt.

1. Einseitige Unterbindung des Ausführungsganges.
2. Beiderseitige Resektion der Speicheldrüsen.
3. Isolierung beider Drüsen.
4. Doppelseitige Extirpation.
5. Transplantation einer Drüse.
6. Isolierung einer Drüse.

Nach der doppelseitigen Exstirpation beider Drüsen starben vier der fünf operierten Kaninchen innerhalb fünf bis zwanzig Tagen. Drei Kaninchen magerten sehr viel ab. Bei allen Tieren waren keine Veränderungen der inneren Organe zu sehen. Alle vier Tiere gingen unter plötzlich eintretenden Krämpfen zugrunde. Am ersten Tag nach der Operation konnte er Zucker im Harn nachweisen.

Goljanitzki kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Speicheldrüsen eine sekretorische Funktion besitzen, welche den Ernährungszustand, die Erhaltung des subcutanen Fettgewebes, und zum Teil auch den Zuckerhaushalt beeinflusst. Bei jungen Tieren beeinflussen diese Inkrete das Wachstum in erheblicher Weise.

(9) Bono Simonetta, aus Pisa, ist zu andern Resultaten gekommen. Er hat an sieben Kaninchen sämtliche Speicheldrüsen exstirpiert. Vier Tiere starben infolge der Operation, aber scheinbar nicht an einem Mangel der inneren Sekretion. Bei den drei andern zeigte sich nach der Operation eine starke Abmagerung, die Simonetta auf Kosten der Operation setzt. Nachher erholten sich die Tiere, aber ohne ihr altes Gewicht zu erreichen. Es traten auch Parese der Hinterbeine und Mydriasis in Erscheinung.

Simonetta schliesst aus seinen Versuchen, im Gegensatz zu Utimura und Golganitzki, dass die Speicheldrüsen eine innere sekretorische Tätigkeit besitzen, die aber nicht eine so grosse Bedeutung hat wie diese anderen Autoren es behaupten.

Neuerdings erschien eine Arbeit von Römer (10), in welcher er, nachdem er die zahlreichen klinischen Beobachtungen von akuten und chronischen Speicheldrüsen-Schwellungen betrachtet zu dem Schlusse kommt, dass, um sie zu erklären, nicht notwendigerweise auf eine innere Sekretion der Speicheldrüsen geschlossen werden kann, dass « es sich um gleichsinnige Reaktionen in den Speicheldrüsen einerseits, in den Blutdrüsen anderseits, auf bestimmte Einflüsse handelt, dass die Veränderungen sich zwanglos als Reizerscheinungen infolge innersekretorischer Störungen auf dem Weg über das Autonome Nervensystem erklären lassen ».

In unserer Arbeit haben wir uns ausschliesslich mit den Parotis-Drüsen beschäftigt. Für unsere Tierversuche haben wir das Kaninchen benützt.

In einer ersten Reihe von Versuchen haben wir die Folgen der Exstirpation der Parotis untersucht; eine zweite Untersuchungsreihe bezweckte Stoffe aus der Parotis zu extrahieren, die eine hormonale Wirkung ausüben könnten.

I.

Wir haben beim Kaninchen die Exstirpation der Parotiden vorgenommen und deren Folgeerscheinungen auf den Blutzucker und das Körpergewicht untersucht.

Die Parotis besteht beim Kaninchen (16) aus drei Teilen von ungefähr 8—10 mm Breite, die von der Ohrenbasis ausgehen um den Kiefer herum, und in der Mitte mit der Submaxillaris in Verbindung kommen. Die Operation ist, wie es schon von Simonetta gezeigt wurde, keine leichte. Wir haben sie in zweimal gemacht, zuerst die eine, und nach ca. 8 Tagen die zweite Parotis entfernt. Die Narkose wurde durch eine Somnifen-Injektion direkt in die Vena Marginalis des Ohres durchgeführt.

Die Operation gelang uns bei fünf Kaninchen; das eine starb offenbar infolge derselben. Die anderen ertrugen sie sehr gut und 2—3 Tage nach der Operation fingen die Tiere wieder an normal zu fressen.

Im Gegensatz zu dem, was Utimura und Golganitzki schreiben, konnten wir in keinem Fall die schweren Symptome, die sie beschreiben, bemerken (Anämie, sehr starke Abmagerung, Tod innerhalb 5—10 Tage).

Als regelmässige Folgeerscheinung der Parotis-Extirpation fanden wir bei allen Tieren eine leichte aber deutliche Hypoglycaemie. Zucker trat nie im Harne auf.

Nach einer Traubenzucker - Darreichung per os blieben die maximalen Blutzuckerwerte deutlich unterhalb von denjenigen, die wir bei dem gleichen Tiere vor der Operation erhalten hatten.

Beispiele

Kaninchen 119.

Datum		Blutzucker
22. XI. 28		0,103
24. XI. 28	links operiert	
2. XII. 28	rechts operiert	
10. XII. 28		0,092
15. XII. 28		0,095
20. XII. 28		0,088
4. I. 29		0,085
1. III. 29		0,088

Kaninchen Nr. 120.

Datum		Blutzucker
21. XI. 28	gesund	0,107
23. XI. 28	20 gr Traubenzucker per os 10^{45}	
	11^{15}	0,220
	11^{45}	0,211
	2^{00}	0,119
	4^{00}	0,096
2. XII. 28	operiert links	
8. XII. 28	operiert rechts	
20. XII. 28		0,099
	10^{10} 20 gr Traubenzucker per os	
	10^{40}	0,150
	11^{10}	0,154
	12^{00}	0,124
	14^{00}	0,099

Wir bestimmten den Blutzucker nach Hagedorn-Jensen (17).

Bei drei Tieren erreichte der Blutzucker nach der Operation niemals mehr normale Blutzuckerwerte.

Bei zwei von den fünf Kaninchen ist die Hypoglycaemie nur vorübergehender Natur gewesen, der Blutzuckerniveau kam nach ca. einem Monat wieder zur Norm.

Die drei Tiere mit Hypoglycaemie, obgleich sie sogar übernormalerweise frassen, bleiben unterhalb des Gewichtes anderer Tiere von gleichem Alter.

Beispiel

	Kontrolltier	Kaninchen 122 operiert
5. XI. 28	1 K. 900	2 K.
15. II. 29	3 K.	2 K. 100

Es scheint, dass die Exstirpation der Drüsen einen Einfluss auf den Fettgehalt des Organismus hat.

Es ist noch zu bemerken, dass die zwei Kaninchen, die nur eine schwache und vorübergehende Hypoglycaemie nach der Operation aufwiesen, in der Zeit derselben schon ziemlich alt waren. Bei jüngeren Tieren waren die Störungen viel stärker, die Hypoglycaemie blieb konstant und das Kaninchen, obgleich es normal frass, erreichte nie die Grösse der andern des gleichen Wurfes.

Es scheint also, dass man einen Unterschied machen soll, ob die Operation auf jungen oder auf älteren Tieren gemacht worden ist.

Zuerst Chiewitz (11) und dann Metzner (12) haben gezeigt, dass die Parotis hinsichtlich ihrer Entwicklung weit von den andern Speicheldrüsen liegt. Zur Zeit der Geburt sind die letzten fast vollständig ausgebildet, die Parotis aber bleibt noch lange in fötalem Zustand, sie besitzt noch viel Bindegewebe und wenig Drüsenschläuche. Metzner sah in der Parotis der neugeborenen Katze viel Schleimzellen ; die Umwandlung dieser Schleimzellen findet erst nach der Geburt statt. Diese Umwandlung kann bis zum dritten Monat dauern.

Diese Tatsache stimmt mit unserer Beobachtung überein, dass die Parotis-Extirpation bei jungen Tieren einen schweren Eingriff darstellt als bei älteren.

II.

Im zweiten Teil unserer Arbeit haben wir versucht, aus der Rinder-Parotis eine eiweissfreie Substanz zu extrahieren, welche durch Injektion eine nachweisbare Wirkung verursachen würde.

Wir stellten zuerst ein Glycerin Extrakt dar, das uns aber unsichere Resultate gab.

Später versuchten wir ein Extrakt zu bekommen nach der Methode, die im Laboratorium von Professor Gigon für die Herstellung von Insulin im Gebrauch war. Schliesslich verwandten wir die von Collip (13) für die Insulin-Gewinnung aus dem Pankreas angegebene Methode. Frische, zerkleinerte Parotis wird mit einem gleichen Volum 95% Alkohol mehrere Stunden stehen gelassen, dann wird das Gemisch durch Gaze filtriert. Zu dem Filtrat wird soviel Alkohol gegeben bis der Prozent ungefähr 60 beträgt.

Das Eiweiss fällt dabei aus und wird durch Filtration entfernt. Dieses Filtrat wird durch Vakundestillation bei 35° auf eine geringe Menge eingeengt. Die Fette und Liaipoïde werden durch Aetherextraktion im Scheidetrichter entfernt. Dem gereinigten Extrakt wird 95% Alkohol zugefügt und zentrifugiert. Der Alkohol wird abpipettiert und durch Einbringen in absoluten Alkohol erhalten wir ein Präcipitat, das, isoliert und in Wasser gelöst, den Kaninchen injiziert wurde.

Wenn wir von einem c. c. Extrakt sprechen, verstehen wir damit das, in ein c. c. Wasser gelöste Extrakt aus ca. 500 gr Parotisdrüse.

Best und Scott (14) erhielten Insulin aus der Submaxillaris Speichldrüse und sogar dem Gewichte nach mehr als aus dem Pankreas. In dieser Arbeit aber finden wir keine Angaben über die Wirkung von Parotis-Extrakt. (Eine Angabe von Parotis-Extrakt ist schon in Arbeiten von Poehl und Golganitzki gegeben).

Sind die Angaben von Utimura des Antagonismus zwischen Parotis und Submaxillaris richtig, so konnten wir mit unserem Parotis-Extrakt erwarten, dass dasselbe im Gegensatz von Submaxillaris-Extrakt von Best und Scott eine Hyperglycaemie erzeuge.

Es ist tatsächlich der Fall gewesen; wir erhielten stets eine leichte Hyperglycaemie. Eine kleine Nebenbemerkung sei hier angeführt: Nach jeder Injektion war eine deutliche Erweiterung der Ohrgfässe zu sehen.

Beispiele

		Kaninchen Nr. 126.	
		Blutzucker	Gewicht
13. II. 29		0,099	13. II. 2 K. 100
14. II. 29			13. III. 3 K. 100
2^{30}	1 cc. Extrakt subcutan		
3^{15}		0,118	
4^{30}		0,125	
5^{00}		0,118	
5^{30}		0,100	
		Kaninchen Nr. 131.	
20. II. 29		0,100	
9^{00}	1 cc. Extrakt subcutan		
9^{30}		0,129	
10^{00}		0,121	
12^{00}		0,099	

Die Tiere bleiben nach der Injektion von 1 cc. Extrakt auffallend ruhig im Käfig und fressen in den ersten Stunden nicht. Regelmässig in den ersten 48 Stunden nach der Injektion wurde von dem Tier kein Harn geliefert. Diese Tiere nahmen aber an Gewicht stark zu, ohne mehr als die Kontrolltiere zu fressen.

Die Analyse des Harns gab uns mit Nylander einen grossen schwarzen Niederschlag, der uns zuerst auf Zucker schliessen liess, aber im Polarimeter war nichts nachzuweisen. Alle Tiere, die mit diesem Extrakt behandelt wurden, zeigten die gleiche Reaktion, die vorher aber nicht vorhanden war. Diese Injektion dieser Substanz scheint einen Einfluss auf den Stoffwechsel zu haben.

In den weiteren Fällen haben wir die Substanz injiziert vor dem Fällen mit absolutem Alkohol.

Wir haben auch das Extrakt bei einem Tier, dem die Parotiden entfernt waren, injiziert. Dieses Tier magerte nicht ab wie die andern Tiere nach Parotis Extirpation, sondern nahm an Gewicht zu. Diese Tatsache stimmt mit den Beobachtungen von Galganitzki, dass ein Parotis Extrakt (allerdings durch eine andere Methode dargestellt) in Cachexie-Fällen eine beträchtliche Besserung gibt.

Drittens haben wir ein junges Kaninchen (zirka zwei Monate alt) behandelt, um zu sehen ob ein Einfluss auf das Wachstum zu beobachten war. Nach der ersten Injektion bemerkten wir einen sehr starken Schock, welcher sich bis zur fünften Injektion jedesmal wiederholte. (Das Tier konnte nicht mehr gehen, die Atmung war eine sehr rasche). Dieser Schock beruhte nicht auf der Anwesenheit von Eiweiss, denn die Injektion verlief bei andern Kaninchen ohne Schock.

Ausserdem im Gegensatz zu den andern, blieb dieses Tier kleiner, obgleich es die gleiche Kost erhielt.

Kaninchen Nr. 131		Kontrolltier	
8. III. 29	1,420	8. III. 29	1,500
1. IV. 29	1,570	1. IV. 29	1,780

Diese Tatsache ist vielleicht mit der oben erwähnten über die Entwicklung der Parotis in Zusammenhang, denn in diesem Alter sind die Parotisdrüsen noch sehr wenig entwickelt.

Wenn wir die Definition (15) Asher's über die innere Sekretion in Erinnerung haben: «wenn ein nach aussen von seiner Bildungsstätte abgelieferter Stoff und die Funktion, die er regulierend beeinflusst gefunden worden sind», so können wir mit Gewissheit sagen, dass unsere Versuche zu Gunsten einer inneren Sekretion der Parotis sprechen.

Bemerken wir noch, dass weder von embyologischer noch histologischer Seite nichts der Hypothese einer inneren Sekretion widerspricht.

Schlussätze.

1. Werden beim Kaninchen die beiden Parotiden extirpiert, so treten nach der Operation folgende Folgen auf:

a) der Blutzucker sinkt und bleibt dauernd, das heisst tage- und wochenlang unterhalb der Norm:

b) Tiere, die hypoglycaemisch bleiben, fressen eher mehr als Kontrolltiere, nehmen aber an Gewicht nicht zu.

2. Jüngere Tiere sind gegenüber der Parotis Exstirpation empfindlicher als erwachsene, alte Tiere. Das Wachstum bleibt bei den jüngeren Tieren zurück und das Körpergewicht erreicht nie die Werte von Kontrolltieren des gleichen Wurfes.

3. Nach Traubenzuckerfütterung reagieren Parotis-extirpierte Tiere mit einer viel niedrigeren Hyperglycaemie als Normaltiere.

4. Injektion von eiweissfreiem Parotis Extrakt erzeugt beim Kaninchen eine vorübergehende Hyperglycaemie. Die Tiere, die alle 2—3 Tage injiziert werden. nehmen an Gewicht auffallend stark zu, obwohl die Menge der aufgenommenen Nahrung nicht grösser war als diejenige von Kontrolltieren.

5. Unsere Versuche sprechen zu Gunsten der Anschauung einer inneren Sekretion der Parotis.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Egger für die Ueberlassung des Materials der Poliklinik und Herrn Professor Gigon für das stete Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte. meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

(1) **Carl Fehr**: Ueber die Exstirpation sämtlicher Speicheldrüsen bei dem Hunde. Arch. für Path. Anat. Bd. 25, 1862.
(2) **Budge**: Nach Golganitzki zitiert. (Siehe unten).
(3) **de Rienzi und Reale**: Verhandl. des X. Internat. med. Kongress zu Berlin, 1850, Bd. 2, Abt. V. — Berliner Klin. Wochenschrift 1892, Nr. 23.
(4) **Minkowski**: Arch. für exp. Pathologie, Bd. 31, 141.
(5) **S. Seelig**: Kl. Wochenschrift 1928, Nr. 26, P. 1228.
(6) **Utimura**: Japan Journal of med science. Trans. VIII, vol. I, Nr. 3.
(7) **Pagliani**: Nach Goljanitzki zitiert.
(8) **Goljanitzki**: Arch. für Klin Chirurgie, Bd. 130, 1924, P. 763.
(9) **Simonetta**: Arch. per la scienze Mediche. XVIV 1927, P. 591. XVIV 1927, P. 591.
(10). **Römer**: Mitt aus dem Grenzgebiet der Med. und Chir. 1928, H. 40, P. 465.
(11) **Chiewitz**: Arch. für Anat. und Phys. 1885, S. 401.
(12) **Metzner**: Verhandl. der Naturforsch-Gesell. Basel.
(13) **Collip**: In Mac-Leod 1909. Insulin und Kohlehydratstoffwechsel.

(4) **Best und Scott**: The Journal of the Am. Med. Ass. 7. VIII, 23.
(15) **Asher**: In Hirsch: Handbuch der inneren Sekretion 1927, T. II, 1. 5.
(16) **Krause**: Anatomie des Kaninchens.
(17) **Hagedorn-Jensen**: Bioch. Zeitschr. 135, P. 46.